

老年人群疫苗研发及应用

刘一凡, 杨盛然, 周振歆, 汤 洋, 王佑春*

(中国医学科学院医学生物学研究所, 昆明 650118)

摘 要 作为不可避免的社会发展趋势, 老龄化问题对于社会各个层面均产生了广泛而深远的影响, 尤其是给全球各国和地区的卫生健康体系造成了严峻挑战。面对人类与疾病将长期共存的客观现实和人们日益增长的卫生健康保障需求, 疫苗产品的成功研发为有效应对传染性疾病提供了可靠的预防手段。本文通过对流感疫苗、肺炎疫苗、带状疱疹疫苗和呼吸道合胞病毒疫苗 4 种适用于老年人群的疫苗研发及应用进行概述, 旨在为我国相关疫苗的研发和普及提供参考, 以期进一步提高老年人群的健康福祉。

关键词 老龄化; 老年人群; 疫苗; 研发及应用

中图分类号 R186 **文献标志码** A

文章编号 1000-5048(2025)03-0287-08

doi: [10.11665/j.issn.1000-5048.2025022802](https://doi.org/10.11665/j.issn.1000-5048.2025022802)

引用本文 刘一凡, 杨盛然, 周振歆, 等. 老年人群疫苗研发及应用 [J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(3): 287–294.

Cite this article as: LIU Yifan, YANG Shengran, ZHOU Zhenxin, *et al.* Vaccine development and use for the elderly[J]. *J China Pharm Univ*, 2025, 56(3): 287–294.

Vaccine development and use for the elderly

LIU Yifan, YANG Shengran, ZHOU Zhenxin, TANG Yang, WANG Youchun*

Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650118, China

Abstract As an inevitable trend of social development, aging has generated a wide and far-reaching impact on every aspect of society, especially posing severe challenges for the health system of all countries and regions around the world. Facing the objective reality of humans co-existing with diseases in a long term and people's ever-growing demand for healthcare, the successful development of vaccine products can provide people with effective preventive measures to combat infectious diseases. This article summarizes the development and use of 4 vaccines that are suitable for the elder population, i.e., influenza vaccine, pneumococcal vaccine, varicella-zoster virus vaccine and respiratory syncytial virus vaccine, aiming to provide some reference for the development and popularization of these vaccines and to improve the well-being of the senior citizens.

Key words aging; the elderly; vaccines; development and use

This study was supported by Peking Union Medical College Education Foundation (INV-077659)

随着现代社会的不断发展、社会保障制度的不断完善和医疗技术的不断进步, 全球人口数量不断增长的同时老年人的比重也在日益增长。作为不可避免的社会发展趋势, 老龄化问题对于社会各个层面均产生了广泛而深远的影响, 尤其是给全球各国和地区的卫生健康体系造成了严峻挑战。官方数据显示, 截至 2023 年末, 我国 60 岁及以上人群为

29697 万人, 占全国人口的 21.1%^[1]。为我国老年人群提供健康保障, 对于维护社会稳定和保护人民健康福祉, 具有极为重要的意义。

随着年龄增长, 机体新陈代谢发生变化, 胸腺等免疫器官功能开始衰老, 伴随细胞衰老所造成的炎症等因素使得免疫系统逐渐退化, 进而影响人体的先天性和适应性免疫能力, 加之常伴有基础疾

收稿日期 2025-02-28 * 通信作者 Tel: 0871-68334326 Email: wangyc@imbcams.com.cn

基金项目 北京协和医学院教育基金会资助项目 (INV-077659)

病,使得老年人群成为包括流感、肺炎等多种传染性疾病的易感人群^[2]。相较于年轻人,老年人在感染传染病后往往呈现以下特点:多病症共存,诊疗难度高;病程进展快,病情容易急速恶化;新感染的传染病容易诱发并发症,严重程度高;病情持续时间长,所需治疗周期相对较长。

接种疫苗可以有效降低老年人群感染相关疾病的概率和并发症风险,有助于减轻老年人群的健康负担,为这一易感人群提供有效保护。因此,本文将围绕适用于老年人群的流感疫苗、肺炎疫苗、带状疱疹疫苗和呼吸道合胞病毒疫苗研发及应用进行概述,旨在为我国相关疫苗的研发和普及提供参考,以期进一步提高老年人群的健康福祉。

1 老年人群疫苗研发

1.1 流感疫苗

流行性感冒(以下简称“流感”)是由流感病毒引起的、对人类健康具有严重危害的急性呼吸道传染病^[3]。由于病毒容易发生变异、人群普遍易感,流感是全球发病率和死亡率较高的传染性疾病之一,常造成地区性的年度流行和偶发的全球大流行。虽然大多数的流感属于自限性疾病,但是对于免疫力薄弱、常伴有基础疾病的老年人来说,感染后容易引发并发症,造成较高的住院负担;部分感染者易进展成为重症,严重时可导致死亡。根据一项全球多个国家 65 岁及以上老年人因季节性流感导致的临床负担综述研究显示,流感相关的住院风险随年龄增长而增加,尤其是长期居住在护理机构、65 岁及以上且伴有基础疾病的老年人。若是在以甲型流感病毒 H3N2 毒株为主的流行季中,该群体面临更高的重症监护及死亡风险^[4]。根据一项基于我国流感监测和死因监测的统计结果显示:在我国每年 8.8 万例因流感导致的呼吸系统疾病超额死亡病例中,60 岁及以上人群的流感相关超额死亡人数占全人群的 80% 且超额死亡率显著高于 60 岁以下人群^[5]。接种流感疫苗,刺激机体产生对抗病毒的有效抗体是预防流感,降低重症和死亡率的主要手段。根据一项国外系统综述和网络 Meta 分析表明,在 18 岁及以上的成人和老年人中,几乎所有品种的流感疫苗都可以有效降低实验室确诊流感病例^[6]。2012 年,世界卫生组织免疫战略咨询专家组(WHO Strategic Advisory Group of Experts on Imm-

unization)发布针对流感疫苗的接种建议,老年人便是其中重点关注的 5 个目标群体之一^[7]。如今,越来越多的国家开始推荐老年人在接近流感流行季时进行疫苗接种,以有效帮助这一目标人群提升抗体水平,降低感染率和重症率。目前,在全球范围内广泛使用的流感疫苗主要分为两种:一种是包含甲型流感病毒 H1N1,甲型流感病毒 H3N2 和乙型流感病毒的三价疫苗;另外一种为四价疫苗,除甲型流感病毒 H1N1 和 H3N2 外,还包含 Victoria 和 Yamagata 两种乙型流感病毒。由于流感病毒抗原不断变异,易发生“抗原漂移”,所以流感疫苗产生的保护效果往往仅在特定的一段时间内有效。疫苗生产需要根据病毒基因和抗原的变化情况,采用新的流行毒株进行生产,以确保流感疫苗的有效性。WHO 每年会分别就南、北半球流感疫苗的组分提出建议,以确保当年使用的流感疫苗可以有效应对当年的流行株。因很长一段时间内全球几乎再未检测到自然流行的乙型 Yamagata 系流感病毒株^[8-9],WHO 在 2023 年发布的流感疫苗组分推荐中明确在疫苗制备过程中可以不采用 Yamagata 株^[10-11]。同年,美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, US FDA)疫苗与相关生物制品咨询委员会(Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, VRBPAC)建议尽早从四价流感疫苗中剔除 Yamagata 株^[12]。根据中国疾病预防控制中心发布的预防接种技术指南,2023—2024 年流行季我国使用的流感疫苗主要包括三价灭活流感疫苗、四价灭活流感疫苗和三价减毒活流感疫苗^[3],其中前两者均可用于老年人群接种。在国外,相关疫苗生产企业开发了针对老年人群的流感疫苗,如含佐剂和高剂量的疫苗品种。例如,以 MF59 为佐剂的季节性流感疫苗已获批在美国 65 岁及以上人群中使用^[13],可在接种后产生较高水平的保护性抗体。相比接种无佐剂亚单位疫苗的人群,接种含有 MF59 佐剂的三价流感疫苗人群所产生的几何平均血凝抑制抗体滴度和阳转率均明显提升^[14]。除采用佐剂外,三价和四价高剂量流感疫苗分别于 2009 年^[15]和 2019 年^[16]获批上市,适用于 65 岁及以上的人群。以三价高剂量流感疫苗为例,研究发现相比标准剂量的流感疫苗,高剂量疫苗在一定程度上具有更好的效力^[17]。另一项研究表明与标准剂量流感疫苗相比,接种高

剂量疫苗所诱导机体产生的血凝抑制抗体滴度和阳转率明显提高, 高剂量流感疫苗相对于标准剂量流感疫苗的临床相对效力为 24.2%^[18]。因此, 美国疾病预防控制中心 (Center for Disease Control and Prevention, CDC) 和免疫实践咨询委员会 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 建议 65 岁及以上的人群应接种特定的流感疫苗, 即高剂量或含佐剂的疫苗^[19]。在我国, 目前已有企业开始布局研发高剂量和含佐剂的流感疫苗。

虽然接种流感疫苗可以降低老年人群的感染率、重症率和死亡率, 减少因感染流感而产生的并发症, 但现阶段市面上的流感疫苗有效性仍待进一步提高。面对不断变异的病毒抗原和潜在可能发生的流感大流行, 开发具有广谱和长期保护作用的通用流感疫苗势在必行^[20], 而且通过开发新佐剂、优化工艺配方, 或者采用新的技术平台等可进一步提高现有疫苗或正在开发的通用疫苗的有效性。

1.2 肺炎疫苗

由肺炎球菌造成的肺炎球菌性疾病是当今世界上最为严重的公共卫生问题之一, 给以儿童、老年人为代表的群体造成了严重危害。肺炎球菌为定植于人体鼻咽部的共生菌, 也是造成一系列肺炎感染的主要原因。在人体健康的条件下, 即便有肺炎球菌定植在鼻咽部也不会引发疾病; 但对于机体抵抗力下降、常伴有基础疾病的老年人来说, 病菌极易突破免疫屏障造成侵袭性感染。根据美国 CDC 活性细菌核心监测项目 (Active Bacterial Core Surveillance, ABCs) 2022 年的监测报告显示, 65 岁及以上人群侵袭性肺炎球菌疾病的发病率为 15.8%; 且发病率随年龄的增长而增长 (75~84 岁: 16.4%; 85 岁及以上: 27.5%)^[21]。以社区性获得肺炎为例, 2013—2021 年间我国 65 岁及以上人群的死亡率虽然呈大幅下降趋势 (9.948‰ vs 5.615‰), 但仍位居各年龄组榜首^[22]。

经过科学家们对这一病原体的多年不懈探索, 1911 年全菌体粗制肺炎球菌疫苗开始接受临床试验评价。在那时, 尚未有人意识到血清特异性免疫的重要性。此后的数十年里, 随着人们对荚膜多糖特异性抗体了解的不断深入, 促进了肺炎球菌多糖疫苗的研发工作。1947 年, 两种六价肺炎球菌多糖疫苗问世^[23]。然而, 由于抗生素的广泛使用, 保护效果不甚理想的肺炎球菌疫苗很快被市场“淘汰”。

随后人们发现虽然以青霉素为代表的抗生素可以提供有效治疗, 但肺炎球菌感染所造成的影响不容忽视。在此基础上, 以 Robert Austrian 为代表的科学家再次引领肺炎球菌多糖疫苗的研发工作。1977 年, 14 价肺炎球菌多糖疫苗在美国获批上市。对疫苗配方进行优化、具备更高价次的 23 价肺炎球菌多糖疫苗于 1983 年问世, 成为目前全世界所广泛使用的肺炎疫苗之一^[24]。进入 21 世纪以来, 科学家们把肺炎球菌多糖和特定的蛋白质载体进行结合, 使得肺炎球菌多糖结合疫苗成功问世。在这之中, 适用于老年人群的品种包括 2021 年上市的 15 价和 20 价肺炎球菌多糖结合疫苗和 2024 年上市的 21 价肺炎球菌多糖结合疫苗^[25-27]。在疫苗获批上市后不久, 美国 ACIP 发布了与 65 岁及以上老年人群相关的接种建议^[28-29]。由于缺乏必要的临床研究数据, 多糖结合疫苗在我国尚未获批用于老年人群, 因此该群体目前可以选择的品种主要是来自多家疫苗生产企业生产的 23 价肺炎球菌多糖疫苗, 覆盖了 85% 的致病血清型^[30]。由于血清特异性, 并不意味着接种疫苗就能产生 100% 的保护效果。此外, 疫苗接种后的保护效果常随着时间下降, 一次疫苗接种也并非一劳永逸。尤其是对于免疫能力不断下降、常伴有基础疾病的老年人来说, 疫苗接种所产生的保护效果往往存在个体差异, 应在一定时间间隔后进行重复接种以确保产生保护效果。根据我国开展的研究显示, 老年人群接种肺炎疫苗可以有效产生保护效果, 降低呼吸道感染和肺炎相关发病率^[31]。随着肺炎球菌耐药性问题日益严峻, 尤其我国的多重耐药比重高达 83.3%^[32], 疫苗预防接种具有显著的成本效益。在未来, 相信随着覆盖更多血清型疫苗产品的开发, 尤其是高价次肺炎球菌结合疫苗的开发, 抑或是采用蛋白、重组等新技术路线的疫苗产品研发, 必将为老年人群为主的市场带来更具保护效果的产品选择。

1.3 带状疱疹疫苗

由水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 引起的带状疱疹疾病同样是全球范围内所面临的严重公共卫生负担之一。1952 年, Thomas Weller 和 Marguerite Stoddard 通过细胞培养首次从水痘患者的疱液中分离出这一病毒^[33]。通过后续的一系列研究发现, 分离自水痘患者和带状疱疹患者的病毒形态和血清学特征完全一致, 因此这一病毒

被命名为 VZV。在幼年时期初次感染水痘后,病毒潜伏在人体,随着年龄增长或者机体免疫能力下降,罹患带状疱疹的风险不断增加,潜伏在体内的病毒被再次激活,通过感觉神经轴突转移到皮肤,从而引发带状疱疹^[34]。感染带状疱疹病毒后,常出现呈单侧状分布并伴有疼痛的成簇性水疱疹。疱疹消退后容易出现持续短则数周、长则数年的持续性神经病理性疼痛,即带状疱疹后神经痛,同样容易给人造成严重健康危害。不同于流感病毒或肺炎球菌等诱发呼吸道感染的病原体,带状疱疹病毒的发病率不存在季节变化,而是同年龄息息相关。调查数据显示,带状疱疹病毒的发病率随年龄增加而增加。相比在年轻人中的年发病率 1.2‰~3.4‰,65 岁以上的老年人的年发病率明显上升,为 3.9‰~11.8‰^[35]。在我国,相比全人群的年发病率(4.28‰),60 岁及以上的人群年发病率上升至 11.69‰^[36]。随着年龄的增长,不仅带状疱疹的发病率增加,而且带状疱疹后神经痛的发生率也不断增加:50 岁及以上人群出现该并发症的概率开始上升^[34,37],在 60 岁及以上和 70 岁及以上年龄段的发生率分别为 65% 和 75%^[34,38]。

除了采用系统的抗病毒药物治疗等手段外,接种带状疱疹疫苗可以有效降低带状疱疹的发病率,严重程度和发生并发症的概率。美国一项针对重组带状疱疹疫苗有效性研究显示,在 50~79 岁人群中,疫苗接种可以有效降低带状疱疹发病率,疫苗有效性达 86.8%^[39]。现在市面上针对带状疱疹的疫苗主要采用两种技术路线,一种是以 2006 年 5 月上市、采用 Oka 减毒株的全球第一个带状疱疹疫苗 Zostavax 为代表的带状疱疹减毒活疫苗^[40]。另外一种是以 2017 年 10 月上市、采用 DNA 重组技术的 Shingrix 为代表的重组带状疱疹疫苗^[41],以“欣安立适”为商品名在我国上市。2023 年,由长春百克生物生产的带状疱疹减毒活疫苗感维获批上市,适用于 40 岁及以上的人群,且只需要进行一剂次接种^[42]。在 Zostavax 获批上市后不久,美国 ACIP 建议 60 岁及以上的人群进行接种^[43]。随着适用人群拓展到 50~59 岁年龄段,该疫苗获批在全球超过 50 多个国家和地区上市。后来,美国 CDC 发布带状疱疹疫苗接种建议指出,接种疫苗是预防带状疱疹发病和减少并发症发生的唯一有效方式。数据显示,在免疫系统健康的 50 岁及以上成年人中,疫苗接种在预防带状疱疹和带状疱疹后神

经痛方面的有效性超过 90%。对于 50 岁及以上的人群来说,无须考虑接种者的年龄、是否存在带状疱疹感染史、是否接种过带状疱疹减毒活疫苗 Zostavax 或水痘疫苗,美国 CDC 均推荐使用重组带状疱疹疫苗 Shingrix^[44]。根据 Zostavax 和 Shingrix 的Ⅲ期临床研究结果显示:Zostavax 在 60 岁及以上人群中可使带状疱疹发病率降低 51%,带状疱疹相关疾病负担下降 61%,带状疱疹后神经痛降低 67%;但随着年龄增长,保护率呈显著下降趋势:在 60~69 岁人群中,整体保护率约为 64%,70 岁及以上人群仅为 38%。Shingrix 在 60~69 岁的人群中的保护率为 97.4%,在 70 岁及以上人群中的保护率为 97.9%,且有效持续 3 年。长达 6 年的随访结果显示,相较于接种前,受试者的特异性 CD⁴⁺T 细胞水平仍高出 3.8 倍^[45-46]。在我国,带状疱疹给患者,尤其是老年患者的生活质量和经济负担造成严重影响。2022 年,《中华医学杂志》发布《带状疱疹疫苗预防接种专家共识》建议通过接种疫苗预防带状疱疹。当时,市面上可以选择的疫苗品种是进口重组带状疱疹疫苗 Shingrix。作为非免疫规划疫苗,在获得知情同意后,可对符合年龄要求(50 岁及以上)的人群进行自愿接种。带状疱疹疫苗接种可降低老年人群针对带状疱疹所造成的疾病负担及带来的痛苦,但是现阶段老年人对该疫苗的认知程度不高,接种后可能会出现一定的不良反应,加之疫苗价格相对较高,故导致了老年人接种率偏低的情况。

1.4 呼吸道合胞病毒疫苗

作为肺病毒属成员之一的呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是近年来广受关注和研究的病毒之一。RSV 常被视为一种儿童病原体,然而数据显示老年人同样是罹患 RSV 疾病的高风险人群。在我国的《人呼吸道合胞病毒感染诊断》(CT/CPMA028-2023)中明确指出 RSV 是造成老年人群急性下呼吸道感染的重要病原之一^[47]。老年人群在感染 RSV 后容易引发急性呼吸道疾病,加重心肺相关疾病的严重程度。一项针对不同年龄人群关于 RSV 的发病率研究显示,相比 18~49 岁,50~64 岁及 65 岁及以上人群的发病率显著上升,分别为 0.77‰~1.19‰, 3.35‰~5.75‰和 13.69‰~25.56‰。若伴有慢性阻塞性肺疾病、冠心病、心力衰竭等基础疾病,发病率相比没有这些基础疾病的人群分别增长 3~13, 4~7 和 4~33 倍^[48]。

一项横跨 21 年、针对美国、加拿大、欧洲国家、日本和韩国老年人 RSV 相关急性呼吸道感染的调查研究显示, 合并后的 RSV 罹患率为 1.62%, 入院罹患率为 0.15%, 入院病死率为 7.13%。若以 2019 年的人口数据进行估算, 这意味着在高收入国家、60 岁及以上人群中, 因 RSV 导致的急性呼吸道感染病例高达 520 万人次, 其中 47 万人需入院治疗, 入院后治疗无效的死亡人数为 3.3 万人^[49]。

面对如此严重的疾病负担, 接种疫苗是最为有效的预防手段。有效的 RSV 疫苗可以帮助以幼儿和老年人群为代表的易感人群控制及缓解发病情况。1956 年, Morris Hilleman 从黑猩猩体内分离得到 RSV^[50]。针对这一病原体, 科学家们在最初采用甲醛灭活技术制备疫苗, 遗憾的是, 疫苗不仅未对接种者提供有效保护, 反而在接种后的感染中出现了更为严重的临床反应^[51]。在之后的很长一段时间内, 多个疫苗生产企业针对这一病原体的研发工作均以失败告终。随着研究深入, 人们发现 RSV 融合 (fusion, F) 蛋白在感染中扮演着至关重要的角色。伴随 RSV F 蛋白结构解析所取得的进展, 极大地加速了 RSV 疫苗的开发进程。2023 年 5 月, GSK 所研发的全球首个 RSV 疫苗 AREXVY 获批用于 60 岁及以上人群^[52]。在该疫苗的Ⅲ期临床试验中, 疫苗对于防止 60 岁及以上人群出现 RSV 相关的下呼吸道疾病有效率为 82.6%; 对于伴有至少有一种基础疾病 (如心肺疾病、内分泌代谢异常等) 的老年人有效率为 94.6%; 对于防治重症 RSV 相关下呼吸道疾病的有效率为 94.1%^[52-53]。随后, Pfizer 研发的 RSV 疫苗 ABRYVO 也在 2023 年 6 月获批用于 60 岁及以上的人群, 并获得美国 ACIP 的推荐^[54]。根据其Ⅲ期临床数据显示, 疫苗有效率为 66.7%; 对于有 2 种症状或者体征的 RSV 相关下呼吸道感染 (如咳嗽、呼吸急促等) 老年人群的有效率为 66.7%; 若有 3 种症状或体征, 有效率为 85.7%^[55]。2024 年 5 月, 作为第 3 个获 FDA 批准的 RSV 疫苗, Moderna 所研发的单剂预充疫苗 mRESVIA 同样可用于 60 岁及以上人群^[56]。在Ⅲ期临床研究中, 疫苗对于至少有 2 种症状或体征的 RSV 相关下呼吸道感染有效率为 83.7%; 若有 3 种症状或体征, 有效率为 82.4%^[57]。对于 RSV 相关急性呼吸道疾病的有效率为 68.4%^[57]。2024 年 10 月, GSK 在 2024 年美国胸科医师学会年会上公布了其 RSV 疫苗 AREXVY

在 3 个流行季的保护效力数据, 结果显示在接种 1 剂疫苗后, 3 个流行季内针对 RSV 相关下呼吸道疾病的有效率为 62.9%; 对于重症 RSV 相关下呼吸道疾病的有效率为 67.4%。在疫苗接种后的第 3 年, 对于 RSV 下呼吸道疾病的有效率为 48.0%^[58]。

美国 CDC 建议 60 岁及以上符合条件的老年人群可随时进行 RSV 疫苗接种, 接种的最佳时期为夏末秋初^[59]。目前, 虽然国内多家疫苗生产企业均有布局 RSV 疫苗研究管线, 但尚未有产品获批上市。根据国家药监局药品审评中心官网显示, GSK 和 Pfizer 所研发的呼吸道合胞病毒疫苗已获得临床试验默示许可^[60]。中国市场有望在不久的将来迎来可供老年人群使用的 RSV 疫苗。

2 老年人群疫苗应用

如今, 市场上已有多种适用于老年人群的流感疫苗、肺炎疫苗、带状疱疹病毒疫苗和呼吸道合胞病毒疫苗, 但真实世界中的疫苗接种率仍有待进一步提升。就流感疫苗而言, 早在 2003 年, WHO 便制定了接种目标 (即 2006 年老年人流感疫苗接种覆盖率需至少达到 50%, 2010 年覆盖率需至少达到 75%); 但目前仅有部分国家完成了上述目标^[61]。调查显示, 英国 65 岁及以上老年人群在 2020—2021、2021—2022、2022—2023 年间的流感疫苗接种率分别为 80.9%、82.3% 和 79.9%^[62]。美国 65 岁及以上老年人群在上述对应时段的流感疫苗接种率分别为 75%、74% 和 70%^[63]。在我国, 根据国家免疫规划信息系统收集的数据显示, 我国在 2019—2020、2020—2021、2021—2022、2022—2023 年流感季中, 全国 60 岁及以上人群的流感疫苗接种率分别为 1.57%、3.03%、3.75% 和 4.16%; 即便在接种率相对较高的地区, 也仍远低于 WHO 的建议目标^[64]。在肺炎疫苗接种方面, 全球各国和地区的接种率两极分化极为严重: 以英国、美国为代表的欧美发达国家近年来肺炎疫苗接种覆盖率分别为 71.8% 和 65.8%^[65-66]; 以中国、日本为代表的亚太国家接种率较低, 分别为 1.23%~42.10% 和 33.6%; 尤其是我国各地差异明显, 接种水平有待进一步提升^[67-68]。在带状疱疹疫苗接种方面, 一项在美国针对带状疱疹疫苗接种的调查数据显示, 50 岁及以上人群中的带状疱疹疫苗接种率 (接种过至少一剂) 为 32.6%; 60 岁及以上人群中的接种率为 41.1%^[66]。

在我国,相关数据显示由于多种因素的影响,我国 50 岁及以上人群中接种率仅为 0.23%^[69]。

面对老年疫苗接种率不甚理想的现状,需要来自政府和监管部门、各级疾控机构和接种点以及研发企业的共同努力。例如,我国一些地区的政府和相关机构一直积极推动老年人群的肺炎疫苗接种工作,60 岁以上的人群凭本地户籍证明即可到预防接种门诊进行免费接种。因此,政府和监管部门可考虑将部分品种纳入免疫规划,发布相关政策指导性文件;各级疾控机构和接种点可以组织开展系统性的疫苗科普宣讲活动,促进大众,尤其是老年人群了解疫苗作用机制和接种优势;研发企业可针对老年人群优化工艺研发,进一步提升疫苗的安全性和有效性。通过上述不同层面的共同参与和努力,有助于减轻疫苗接种所带来的经济负担,促进老年人群对于疫苗的了解,改善老年人群的接种意愿,进而提升老年人群疫苗接种覆盖率。

3 小 结

随着全球各国和地区老龄化进程的不断加快,保障老年群体的卫生健康福祉对于每个国家和地区的公共卫生体系、对于每个家庭和老年人个体来说都有着至关重要的意义。鉴于疫苗预防接种对于降低感染率、重症率和死亡率方面所发挥的积极作用,开展疫苗研发,推广疫苗接种势在必行。除本文所讨论的流感疫苗、肺炎疫苗、带状疱疹疫苗和呼吸道合胞病毒疫苗外,还应该基于客观实际,对新冠、戊肝、乙肝、百日咳等有较高感染风险的疫苗予以关注。在我国,目前缺乏老年人群感染传染病、疫苗预防接种的系统性数据,不利于开展针对老年人群的疫苗品种研发工作。此外,国内获批上市的品种有限,尚无适用于老年人群的肺炎球菌结合疫苗和 RSV 疫苗。考虑将部分品种纳入免疫规划,发布政策性指导文件,加强宣传普及力度,将有利于提高我国老年人群相关疫苗接种的接种意愿和覆盖率,从而降低这一群体的疾病负担,保障其生活质量和健康福祉。

References

[1] National Bureau of Statistics. Wang Pingping: population decline accompanied by progress in high-quality population development(王萍萍:人口总量有所下降 人口高质量发展取得成

效)[EB/OL]. (2024-01-18). https://www.stats.gov.cn/xxgk/jd/sjjd2020/202401/t20240118_1946711.html.

[2] Liu ZQ, Liang QM, Ren YQ, *et al.* Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 200.

[3] National Immunization Advisory Committee (NIAC) Technical Working Group (TWG), Influenza Vaccination TWG. Technical guidelines for seasonal influenza vaccination in China (2023-2024)[J]. *Chin J Epidemiol*(中华流行病学杂志), 2023, 44(10): 1507-1530.

[4] Langer J, Welch VL, Moran MM, *et al.* High clinical burden of influenza disease in adults aged ≥ 65 years: can we do better? A systematic literature review[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(4): 1601-1627.

[5] Li L, Liu YN, Wu P, *et al.* Influenza-associated excess respiratory mortality in China, 2010-15: a population-based study[J]. *Lancet Public Health*, 2019, 4(9): e473-e481.

[6] Minozzi S, Lytras T, Gianola S, *et al.* Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: a systematic review and network meta-analysis[J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 46: 101331.

[7] Vaccines against influenza WHO position paper–November 2012[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2012, 87(47): 461-476.

[8] Dhanasekaran V, Sullivan S, Edwards KM, *et al.* Human seasonal influenza under COVID-19 and the potential consequences of influenza lineage elimination[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1721.

[9] Koutsakos M, Wheatley AK, Laurie K, *et al.* Influenza lineage extinction during the COVID-19 pandemic[J]? *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(12): 741-742.

[10] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2023-2024 northern hemisphere influenza season[EB/OL]. (2023-02-24). <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season>.

[11] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season[EB/OL]. (2023-09-29). <https://www.who.int/news/item/29-09-2023-recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-southern-hemisphere-influenza-season>.

[12] Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Summary minutes 183rd vaccines and related biological products advisory committee[EB/OL]. (2023-10-05). <https://www.fda.gov/media/173654/download>.

[13] Food and Drug Administration. FLUAD[EB/OL]. (2024-07-01). <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/fluad>.

[14] Gasparini R, Pozzi T, Montomoli E, *et al.* Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects[J]. *Eur J Epidemiol*, 2001, 17(2): 135-140.

[15] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a high-dose inactivated influenza vaccine for persons aged ≥ 65 years (Fluzone High-Dose) and guidance for use - Unit-

- ed States, 2010[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010, **59**(16): 485-486.
- [16] Sanofi US News. FDA approves Fluzone® High-Dose Quadrivalent (Influenza Vaccine) for adults 65 years of age and older[EB/OL]. (2019-11-04). <https://www.news.sanofi.us/2019-11-04-FDA-approves-Fluzone-R-High-Dose-Quadrivalent-Influenza-Vaccine-for-adults-65-years-of-age-and-older>.
- [17] Balasubramani GK, Choi WS, Nowalk MP, *et al.* Relative effectiveness of high dose versus standard dose influenza vaccines in older adult outpatients over four seasons, 2015-16 to 2018-19[J]. *Vaccine*, 2020, **38**(42): 6562-6569.
- [18] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, *et al.* Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2014, **371**(7): 635-645.
- [19] US CDC. Flu and people 65 years and older[EB/OL]. (2024-09-05). <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/65over.htm>.
- [20] Wang LJ, Huang WJ, Wang YC. Advances in the research and development of universal influenza vaccines[J]. *China Food Drug Adm Mag*(中国食品药品监管), 2023(5): 18-23.
- [21] Active Bacterial Core surveillance (ABCs). ABCs report emerging infections program network *Streptococcus pneumoniae*, 2022[EB/OL]. (2024-07-05). https://www.cdc.gov/abcs/downloads/SPN_Surveillance_Report_2022.pdf.
- [22] Fan GH, Zhou YC, Zhou F, *et al.* The mortality and years of life lost for community-acquired pneumonia before and during COVID-19 pandemic in China[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, **42**: 100968.
- [23] Grabenstein JD, Klugman KP. A century of pneumococcal vaccination research in humans[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, **18**(Suppl 5): 15-24.
- [24] Wang XY. Evolution of pneumonia vaccines: combating the leading killer[J]. *Grand Gard Sci*(科学大观园), 2022(24): 24-27.
- [25] Merck. Merck announces U. S. FDA approval of VAXNEUVANCE™ (pneumococcal 15-valent conjugate vaccine) for the prevention of invasive pneumococcal disease in adults 18 years and older caused by 15 serotypes[EB/OL]. (2021-07-16). <https://www.merck.com/news/merck-announces-u-s-fda-approval-of-vaxneuvance-pneumococcal-15-valent-conjugate-vaccine-for-the-prevention-of-invasive-pneumococcal-disease-in-adults-18-years-and-older-caused-by-15-serot/>.
- [26] Pfizer. U. S. FDA approves PREVNAR 20™, Pfizer's pneumococcal 20-valent conjugate vaccine for adults ages 18 years or older[EB/OL]. (2021-06-08). <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-prevnar-20tm-pfizers-pneumococcal-20-valent>.
- [27] Merck. U. S. FDA Approves CAPVAXIVE™ (pneumococcal 21-valent conjugate vaccine) for prevention of invasive pneumococcal disease and pneumococcal pneumonia in adults[EB/OL]. (2024-06-17). <https://www.merck.com/news/u-s-fda-approves-capvaxive-pneumococcal-21-valent-conjugate-vaccine-for-prevention-of-invasive-pneumococcal-disease-and-pneumococcal-pneumonia-in-adults/>.
- [28] US CDC. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U. S. adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2022[EB/OL]. (2022-05-13). <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104a1.htm>.
- [29] US CDC. Use of 21-valent pneumococcal conjugate vaccine among U. S. adults: recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2024[EB/OL]. (2024-10-01). <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7336a3.htm>.
- [30] Chinese Preventive Medicine Association, Vaccine and Immunology Branch of the Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on immunoprophylaxis of pneumococcal disease (2020 version)[J]. *Chin J Prev Med*(中华预防医学杂志), 2020, **54**(12): 1315-1363.
- [31] Chen HY, Zhang T, Yang LB, *et al.* Retrospective cohort study on protective effect of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly people[J]. *Chin J Biol*(中国生物制品学杂志), 2018, **31**(8): 858-861.
- [32] Kim SH, Song JH, Chung DR, *et al.* Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, **56**(3): 1418-1426.
- [33] Weller TH, Stoddard MB. Intranuclear inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with *Varicella vesicle fluid*[J]. *J Immunol*, 1952, **68**(3): 311-319.
- [34] Chinese Society of General Practice, Chinese Medical Association Publishing House, Editorial Board of Chinese Journal of General Practitioners, *et al.* Expert consensus on vaccination against common infectious diseases in the community-dwelling elderly[J]. *Chin J Gen Pract*(中华全科医师杂志), 2022, **21**(1): 6-23.
- [35] Patil A, Goldust M, Wollina U. *Herpes zoster*: a review of clinical manifestations and management[J]. *Viruses*, 2022, **14**(2): 192.
- [36] Zhang Z, Liu XN, Suo LD, *et al.* The incidence of herpes zoster in China: a meta-analysis and evidence quality assessment[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, **19**(2): 2228169.
- [37] Cohen JI. Clinical practice: *Herpes zoster*[J]. *N Engl J Med*, 2013, **369**(3): 255-263.
- [38] Yu SY, Wan Y, Wan Q, *et al.* China expert consensus on diagnosis and treatment of postherpetic neuralgia[J]. *Chin J Pain Med*(中国疼痛医学杂志), 2016, **22**(3): 161-167.
- [39] Sun YW, Kim E, Kong CL, *et al.* Effectiveness of the recombinant zoster vaccine in adults aged 50 and older in the United States: a claims-based cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, **73**(6): 949-956.
- [40] CNN Money. FDA approves Merck's Zostavax [EB/OL]. (2006-05-26). <https://money.cnn.com/2006/05/25/news/companies/zostavax/index.htm>.
- [41] GSK. Shingrix approved in the US for prevention of shingles in adults aged 50 and over [EB/OL]. (2017-10-23). <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/shingrix-approved-in-the-us-for-prevention-of-shingles-in-adults-aged-50-and-over/>.
- [42] BCHT. Herpes Zoster Vaccine, Live Vaccine Ganwei®(带状疱疹

- 疹减毒活疫苗感维®[EB/OL]. (2023-04-13). <http://www.bcht-pharm.com/Home/Article/detail/id/905.html>.
- [43] Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF Prevention of herpes zoster recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[EB/OL].(2008-05-15). <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5705a1.htm>.
- [44] US CDC. Shingles vaccination[EB/OL]. (2024-07-19). <https://www.cdc.gov/shingles/vaccines/index.html>.
- [45] Li JL, Xu J. Research and application of herpes zoster vaccine[J]. *J Microbes Infect*(微生物与感染), 2020, **15**(3): 186-191.
- [46] Sanford M, Keating GM. Zoster vaccine (ZOSTAVAX): a review of its use in preventing herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults[J]. *Drugs Aging*, 2010, **27**(2): 159-176.
- [47] Chinese Preventive Medicine Association. Diagnosis of human respiratory syncytial virus infection (CT/CPMA 028- 2023)[J]. *Chin J Prev Med*(中华预防医学杂志), 2023, **57**(7): 961-967.
- [48] Branche AR, Saiman LS, Walsh EE, *et al*. Incidence of respiratory syncytial virus infection among hospitalized adults, 2017-2020[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, **74**(6): 1004-1011.
- [49] Savic M, Penders Y, Shi T, *et al*. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2023, **17**(1): e13031.
- [50] Blount RE Jr, Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with *Coryza*[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1956, **92**(3): 544-549.
- [51] Borchers AT, Chang C, Eric Gershwin M, *et al*. Respiratory syncytial virus: a comprehensive review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, **45**(3): 331-379.
- [52] GSK. US FDA approves GSK's AREXVY, the world's first respiratory syncytial virus (RSV) vaccine for older adults[EB/OL]. (2023-05-03). <https://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/us-fda-approves-gsk-s-arexvy-the-world-s-first-respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccine-for-older-adults/>.
- [53] Papi A, Ison MG, Langley JM, *et al*. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2023, **388**(7): 595-608.
- [54] Pfizer. Pfizer's ABRYSVO™ receives recommendation for use in older adults from Advisory Committee on Immunization Practices[EB/OL]. (2023-06-22). <https://www.pfizer.com/news/announcements/pfizers-abrysvotm-receives-recommendation-use-older-adults-advisory-committee>.
- [55] Walsh EE, Marc GP, Zareba AM, *et al*. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2023, **388**(16): 1465-1477.
- [56] Moderna. Moderna Receives U. S. FDA approval for RSV vaccine mRESVIA®[EB/OL]. (2024-05-31). <https://news.modernatx.com/news/news-details/2024/Moderna-Receives-U.S.-FDA-Approval-for-RSV-Vaccine-mRESVIAR/default.aspx>.
- [57] Wilson E, Goswami J, Baqui AH, *et al*. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2023, **389**(24): 2233-2244.
- [58] GSK. GSK presents positive data for AREXVY, its respiratory syncytial virus (RSV) vaccine, indicating protection over three RSV seasons[EB/OL]. (2024-10-08). <https://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/gsk-presents-positive-data-for-arexvy-indicating-protection-over-three-rsv-seasons/>.
- [59] CDC. RSV Vaccine Guidance for Older Adults[EB/OL]. (2024-08-30). <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/older-adults.html>.
- [60] Center for Drug Evaluation, NMPA. Implied license for clinical trials of respiratory syncytial virus vaccines(呼吸道合胞病毒疫苗临床试验默示许可)[EB/OL]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/4b5255eb0a84820cef4ca3e8b6bbe20c>.
- [61] Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, *et al*. *Plotkin's Vaccines*[M]. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2024.
- [62] Kassianos G, Cohen JM, Civljak R, *et al*. The influenza landscape and vaccination coverage in older adults during the SARS-Cov-2 pandemic: data from several European countries and Israel[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2024, **18**(3/4): 69-84.
- [63] National Foundation for Infectious Diseases. Influenza vaccination coverage by population(2019-2023)[EB/OL]. (2023-09-28). <https://www.nfid.org/resource/influenza-vaccination-coverage-by-population/>.
- [64] Cheng LX, Li L, Cao L, *et al*. Vaccination coverage of three non-EPI vaccines among the national population aged ≥60 years from 2019 to 2023[J]. *China J Prev Med*(中国预防医学杂志), 2024, **25**(5): 592-597.
- [65] UK Health Security Agency. Research and analysis pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV): coverage report, England, April 2022 to March 2023[EB/OL]. (2024-05-01). <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-polysaccharide-vaccine-ppv-vaccine-coverage-estimates/pneumococcal-polysaccharide-vaccine-ppv-coverage-report-england-april-2022-to-march-2023>.
- [66] US CDC. Vaccination coverage among adults in the United States, national health interview survey, 2021[EB/OL]. (2024-07-19) <https://www.cdc.gov/adultvaxview/publications-resources/vaccination-coverage-adults-2021.html>
- [67] Bai YH, Bai P, Li SP, *et al*. A narrative review on vaccination rate and factors associated with the willingness to receive pneumococcal vaccine in Chinese adult population[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, **18**(6): 2139123.
- [68] Yamada N, Nakatsuka K, Tezuka M, *et al*. Pneumococcal vaccination coverage and vaccination-related factors among older adults in Japan: LIFE study[J]. *Vaccine*, 2024, **42**(2): 239-245.
- [69] Vaccine MKT. Herpes zoster vaccine: addressing the needs of the elderly population (带状疱疹疫苗, 关注老年群体需求)[EB/OL]. (2022-12-25). https://mp.weixin.qq.com/s/t5_qen8Ui96imGe-zfeZ0g